

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



NUMERO DE PUBLICATION : 1000617A4

NUMERO DE DEPOT : 8701171

Classif. Internat.: C07D

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Date de délivrance : 21 Février 1989

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 13 Octobre 1987 à 14h20
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : FARMITALIA CARLO ERBA S.p.A.
Via Carlo Imbonati 24, Milan(ITALIE)

représenté(e)(s) par : DELLERE Robert, BUREAU VANDER HAEGHEN, Avenue de la
Toison d'Or, 63 - 1060 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes
annuelles, pour : PROCEDE DE PREPARATION D'AZETIDINONES.

INVENTEUR(S) : Ricci Marco, Via Brescia 5, Novara (IT); Altamura Maria, Viale Volta 85,
Novara (IT); Bianchi Daniele, Via M. Bianchi 59, Milan (IT); Cabri Walter, Via Trieste
42, Limbiate (Milan)(IT); Gatti Norberto, Via Gramsci 7, Galliate (Novara) (IT)

Priorité(s) 15.10.86 IT ITA22003 86

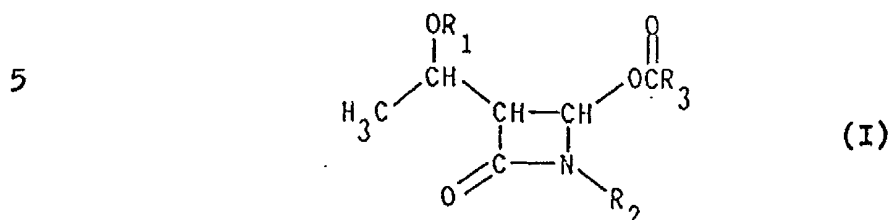
ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité
de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de
la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 21 Février 1989
PAR DELEGATION SPECIALE :

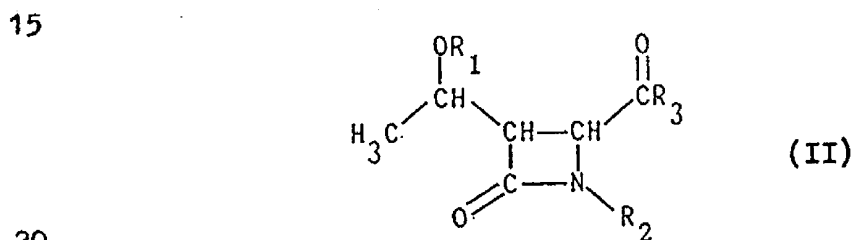

WUYTS L.
Directeur.

Procédé de préparation d'azétidinones

On prépare habituellement les 4-acyloxyazétidinones répondant à la formule (I)



10 dans laquelle R_1 et R_2 représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux protégeant les fonctions alcool et amide et R_3 représente un radical aryle ou alkyle en C_1-C_{10} , par l'oxydation des 4-acylazétidinones correspondantes de la formule (II)

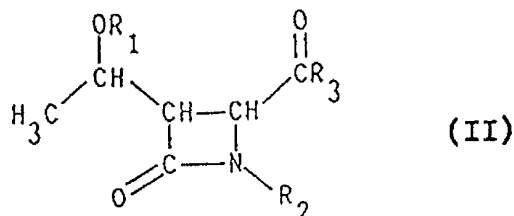


dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 possèdent les significations qui leur ont été attribuées ci-dessus ; la réaction précitée est connue, étant décrite, par exemple,
25 par S. Hanessian et coll. J.A.C.S. 107, page 1438.

Les composés ainsi obtenus de la formule (I) constituent des intermédiaires intéressants pour la préparation de composés anti-bactériens que l'on appelle pénèmes, tels que décrits, par exemple, dans le
5 brevet du Royaume-Uni No. 2.111.496-B.

L'oxydation en question se réalise par l'intermédiaire de peracides organiques tels que, par exemple, l'acide monoperoftalique ou l'acide m-chloroperbenzoïque.

10 Cependant, des réactifs de ce genre, même s'ils ne sont seulement que faiblement acides en eux-mêmes, engendrent, consécutivement à leur réduction, les acides carboxyliques correspondants qui possèdent des constantes d'acidité relativement élevées et caractéristiques. En conséquence, les peracides organiques ne
15 permettent pas, tels quels, de parvenir à des résultats satisfaisants pour l'oxydation de composés qui sont particulièrement instables dans des conditions acides, tels que, par exemple, les 4-acylazétidinones
20 (II) dans lesquelles R_1 représente un atome d'hydrogène. La fonction alcool doit par conséquent être protégée par un radical possédant une bonne stabilité dans un environnement acide : à cette fin, on utilise habituellement le radical tert-butyldiméthylsilyle
25 (voir M. Shiozaky, N. Ishida, H. Maruyama, T. Hirahoka, Tetrahedron 1983, 39, 2399 ; H. Maruyama, M. Shiozaky, T. Hirahoka, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 3264 ; T. Chiba, T. Nakai, Chem. Lett. 1985, 651). Cependant, en raison des coûts élevés du radical silyle susmentionné
30 et du chlorure de tétrabutylammonium qui doit être utilisé pour restaurer ensuite la fonction alcool, l'étape de protection en question représente un important inconvénient de la préparation industrielle des composés antibactériens à obtenir à partir de l'intermédiaire de la formule (I).
35



5

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 possèdent les significations qui leur ont été attribuées ci-dessus, dans un système à deux phases constitué :

10

a) d'une phase organique comprenant une 4-acylazétidinone (II) et un sel d' "onium" dissous dans un milieu non miscible à l'eau, et

15

b) une solution aqueuse comprenant un sel de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux d'un peracide organique ou inorganique.

20

A titre de 4-acylazétidinones (II) que l'on peut oxyder suivant la présente invention, on peut citer celles dans lesquelles R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical silyle (par exemple triméthylsilyle et également tert-butyldiméthylsilyle), R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical benzyle substitué ou non substitué (par exemple p-méthoxybenzyle), ou un radical phényle substitué ou non substitué (par exemple p-méthoxyphényle) et R_3 représente un radical phényle ou alkyle (par exemple méthyle).

25

30

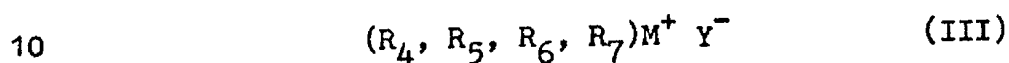
Les matières de départ qui répondent à la formule (II) sont des composés connus ou peuvent se préparer par mise en oeuvre de procédés décrits dans la littérature technique, comme dans les ouvrages et brevets précités.

35

La formule générale (I) englobe tous les isomères des composés précités (racémiques ou formes optiquement actives). Les configurations préférées sont 3R, 4R pour l'azétidinone et R pour l'atome de carbone dans

la chaîne portant le radical hydroxyle, si bien que les composés du type pénème issus des composés de la formule (I) possèdent la stéréochimie finale et préférée $[\bar{5}R, 6S, (1R)]$.

5 En vue de la mise en oeuvre de la réaction, on peut utiliser, à titre de sel d' 'onium', un sel de phosphonium ou d'ammonium quaternaire répondant à la formule (III).



dans laquelle M représente un atome d'azote ou un atome de phosphore, Y^- représente un anion inorganique stable, tel que Cl^- ou HSO_4^- et R_4, R_5, R_6 et R_7 qui peuvent être identiques ou différents, représentent des radicaux hydrocarbyle avec une teneur totale d'atomes de carbone qui fluctue d'environ 10 à 70.

15 A titre de sel d' 'onium' illustratif, que l'on peut avantageusement utiliser aux fins de mise en oeuvre de la réaction, on peut citer le chlorure de diméthyl $[\bar{d}$ ioctadécyl (75 %) + dihexadécyl (25 %)] ammonium (vendu sous la marque de fabrique ARQUAD 2HT) et le chlorure de méthyltrioctylammonium (vendu sous la marque de fabrique ALIQUAT 336).

25 A titre de solvant, on peut utiliser un solvant non miscible à l'eau, comme l'acétate d'éthyle ou le chloroforme. A titre d'agent oxydant, on peut utiliser, aux fins de mise en oeuvre de la réaction, n'importe quel sel de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux de n'importe quel peroxyde organique ou inorganique.

30 Cependant, en raison de leur stabilité et de leur importante disponibilité sur le marché à des prix modérés, le peroxy monosulfate de potassium et le mono-peroxy phtalate de magnésium acide hexahydraté, mis sur le marché sous la marque de fabrique H-48, sont

35

tout particulièrement attrayants.

On réalise la réaction en agitant vigoureu-
sement le mélange à deux phases à des températures qui
varient d'environ 5 à 60°C, de préférence de 15 à 45°C.
5 La concentration en 4-acylazétidinone (II) dans la
phase organique peut fluctuer d'environ 2 à 25 % en
poids. La concentration du composé du type peroxy dans
la phase aqueuse peut varier, d'autre part, d'environ
2 à 15 % en poids, sa quantité se situant entre environ
10 1 et 5 moles par mole de 4-acylazétidinone (II). On
utilise le sel d' "onium" en proportions qui varient
entre environ 0,01 et 0,1 mole par mole de 4-acyl-
azétidinone (II). L'acidité de la solution peut être
davantage réglée en dissolvant le composé du type
15 peroxy, non dans de l'eau, mais bien dans une solu-
tion tampon, comme, par exemple, une solution de phos-
phate de sodium à un pH proche de 7. La durée de la
réaction peut varier d'environ 5 à 48 heures en fonc-
tion des conditions choisies et, au bout de cette pé-
riode, on isole la 4-acyloxyazétidinone (I) selon des
20 techniques classiques.

On illustrera à présent l'invention à l'aide
des exemples qui suivent, qu'il ne faut considérer que
comme étant purement illustratifs et nullement limita-
25 tifs (les rendements se rapportent aux produits donnant
une seule tache au cours de leur chromatographie en
couche en se servant de couches de gel de silice Merck
F-254 et, à titre d'éluant, d'un mélange d'acétate d'
éthyle et d'heptane 9/1, la détection s'effectuant par
30 irradiation par de la lumière ultraviolette à 254 nm).

EXEMPLE 1

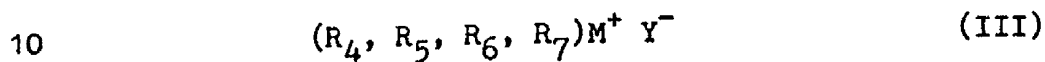
Dans un ballon à deux cols, d'une contenance de
50 ml, équipé d'un thermomètre, d'un condenseur à re-
flux et d'un agitateur magnétique, on a introduit 440
35 mg de (3S,4S)-4-benzoyl-3-[(1R)-hydroxyéthyl]-azétidine-

EXEMPLE 3 (comparatif)

Dans un ballon à deux cols, d'une contenance de 50 ml, équipé d'un thermomètre, d'un condenseur à reflux et d'un agitateur magnétique, on a introduit 440 mg de (3S, 4S)-4-benzoyl-3- $\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{7} \end{array} \right]$ -azétidine-2-one (2 mmoles), 10 ml de chloroforme et 1,53 g d'acide m-chloroperbenzoïque à 90 % (8 mmoles) et on a agité la solution ainsi obtenue à la température ambiante pendant 60 heures. Au bout de cette période, on a lavé la solution avec des solutions aqueuses saturées de méta-bisulfite de sodium, de bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium, on l'a séchée sur du chlorure de calcium anhydre, filtrée et évaporée, de façon à ainsi obtenir 180 mg de (3R, 4R)-4-benzoyloxy-3- $\left[\begin{array}{l} \text{1R} \\ \text{7} \end{array} \right]$ -azétidine-2-one pure (rendement : 38 %).

un dérivé silylique, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical phényle ou benzyle, substitué ou non substitué et R_3 représente un radical alkyle ou phényle.

- 5 3. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le sel d' 'onium' est un sel de phosphonium ou d'ammonium quaternaire de la formule (III)



dans laquelle M représente un atome d'azote ou de phosphore, Y^- représente un anion inorganique stable et R_4, R_5, R_6 et R_7 sont identiques ou différents et
15 représentent des radicaux hydrocarbyle possédant un total d'atomes de carbone qui fluctue de 10 à 70.

4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que le sel d' 'onium' est le chlorure de diméthyl [dioctadécyl (75%) + dihexadécyl (25%)]
20 ou le chlorure de méthyltrioctylammonium.

5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le solvant non miscible à l'eau est l'acétate d'éthyle ou le chloroforme.

6. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que le sel de métal alcalin ou de métal
25 alcalino-terreux du peracide est le peroxy-monosulfate de potassium ou le monoperoxyphthalate de magnésium acide hexahydraté.

7. Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'on réalise la réaction à une température qui varie de 5 à
30 60°C, pendant une durée qui fluctue d'environ 5 à 48 heures.

8. Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la concen-
35

5 tration du composé de la formule (II) dans la phase organique varie d'environ 2 à 25 % en poids, la concentration du composé du type peroxy dans la phase aqueuse varie de 2 à 15 % , sa quantité fluctuant entre environ 1 et 5 moles par mole du composé (II) et la proportion du sel d' "onium" utilisé varie d'environ 0,01 à 0,1 mole par mole du composé (II).

10 9. Procédé suivant l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le pH de la phase aqueuse est réglé par un tampon.

10 10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que la solution tampon utilisée est une solution de phosphate de sodium avec un pH proche de 7.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8701171
B0 490

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.4)
Y	EP-A-0 181 831 (CIBA-GEIGY) * Revendications 1-10 *	1,2	C 07 D 205/08
Y	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 15, 14 octobre 1985, page 706, résumé no. 123272t, Columbus, Ohio, US; & JP-A-60 61 566 (SANKYO CO., LTD) 09-04-1985 * Résumé *	1,2	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.4)
			C 07 D 205/00
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		10-10-1988	CHOULY J.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 03.82 (P0448)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BE 8701171
B0 490

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 18/11/88
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0181831	21-05-86	JP-A- 61087661	06-05-86

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82